

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Montespir, 4 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 4 mg montelukastu (*Montelukastum*) w postaci montelukastu sodowego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 4,8 mg aspartamu (E 951).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do rozgryzania i żucia

Różowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym napisem „M4” po jednej stronie

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Montespir jest stosowany pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat z astmą przewlekłą łagodną lub umiarkowaną, u których leczenie za pomocą wziewnych kortykosteroidów i „doraźnie” stosowanych krótko działających β -agonistów nie daje odpowiedniej klinicznej kontroli objawów astmy.

Montespir można również stosować zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat z astmą przewlekłą łagodną, u których w wywiadzie nie wystąpiły w ostatnim okresie ciężkie napady astmy, wymagające zastosowania doustnych kortykosteroidów i, którzy nie są w stanie stosować wziewnych kortykosteroidów (patrz punkt 4.2).

Montespir jest również wskazany w zapobieganiu astmie u pacjentów w wieku od 2 lat i starszych, u których dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy należy podawać dziecku pod nadzorem osoby dorosłej.

Dawka dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat to jedna tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg na dobę, przyjmowana wieczorem. W razie przyjmowania o tej porze posiłku produkt Montespir należy przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. W tej grupie wiekowej nie ma konieczności dostosowania dawki. Montespir w postaci tabletek do rozgryzania i żucia 4 mg nie jest wskazany u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Zalecenia ogólne:

Terapeutyczny wpływ produktu Montespir na parametry kontroli astmy występuje w pierwszej dobie od podania. Pacjentom należy zalecić kontynuowanie przyjmowania produktu Montespir, zarówno wtedy gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia astmy.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z niewydolnością nerek lub z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawka jest taka sama zarówno dla pacjentów płci męskiej, jak i żeńskiej.

Stosowanie produktu Montespir zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów z astmą przewlekłą łagodną:

Montelukast nie jest zalecany do stosowania w monoterapii u pacjentów z astmą przewlekłą umiarkowaną. Stosowanie montelukastu zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u dzieci z astmą przewlekłą łagodną należy rozważyć jedynie wtedy, gdy w wywiadzie nie wystąpiły u nich w ostatnim okresie ciężkie napady astmy wymagające zastosowania doustnych kortykosteroidów i, którzy nie są w stanie stosować wziewnych kortykosteroidów (patrz punkt 4.1). Zgodnie z definicją, astma przewlekła łagodna charakteryzuje się występowaniem objawów astmy częściej niż raz w tygodniu, ale rzadziej niż raz na dobę, występowaniem objawów w nocy częściej niż dwa razy w miesiącu, ale rzadziej niż raz w tygodniu oraz prawidłową czynnością płuc między epizodami. Jeśli nie udaje się osiągnąć zadowalającej kontroli astmy podczas leczenia po wystąpieniu epizodu (zazwyczaj w okresie 1 miesiąca), należy rozważyć konieczność zastosowania dodatkowego lub innego leczenia przeciwzapalnego, zgodnie ze schematem leczenia astmy. Należy okresowo oceniać stopień opanowania objawów astmy.

Stosowanie produktu Montespir w zapobieganiu astmie u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat, u których dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym:

U pacjentów w wieku od 2 do 5 lat, skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym może być dominującym objawem przewlekłej astmy, która wymaga leczenia wziewnymi kortykosteroidami. Należy ocenić stan zdrowia pacjentów po 2 do 4 tygodniach leczenia montelukastem. W razie nie uzyskania zadowalającej odpowiedzi, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego leczenia lub zmienić leczenie.

Leczenie produktem Montespir a inne metody leczenia astmy

Jeśli leczenie produktem Montespir stosowane jest jako terapia wspomagająca wobec wziewnych kortykosteroidów, nie należy nagle zastępować wziewnych kortykosteroidów produktem Montespir (patrz punkt 4.4).

Tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg są przeznaczone do stosowania u dzieci w wieku od 6 do 14 lat.

Tabletki powlekane 10 mg są przeznaczone do stosowania u osób w wieku od 15 lat i starszych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów należy poinformować, aby nigdy nie stosowali doustnie montelukastu w celu leczenia ostrych napadów astmy oraz, aby mieli łatwy dostęp do zwykle stosowanego przez nich doraźnie odpowiedniego leku. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy zastosować krótko działającego β -agonistę w postaci wziewnej. Jeśli konieczne będzie zastosowanie więcej niż zazwyczaj inhalacji krótko działającego β -agonisty, pacjenci powinni jak najszybciej zgłosić się do lekarza.

Montelukastem nie należy nagle zastępować wziewnych lub doustnych kortykosteroidów.

Brak danych wskazujących na możliwość zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów w przypadku, gdy stosuje się je jednocześnie z montelukastem.

Rzadko, u pacjentów stosujących leki przeciwastmatyczne, w tym montelukast, może wystąpić układowa eozynofilia, niekiedy z objawami klinicznymi zapalenia naczyń krwionośnych,

co odpowiada rozpoznaniu zespołu Churga-Strauss, często leczonego kortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki wystąpienia tego zespołu zazwyczaj, lecz nie zawsze, były związane ze zmniejszeniem dawki lub przerwaniem leczenia kortykosteroidem stosowanym doustnie. Nie można ani wykluczyć ani potwierdzić, że stosowanie antagonisty receptora leukotrienowego jest związane z występowaniem zespołu Churga-Strauss. Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na występujące u pacjentów objawy eozynofilii, wysypka pochodzenia naczyniowego, nasilenie się objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatia. Pacjentów, u których wystąpią takie objawy, należy ponownie zbadać, i zweryfikować stosowany u nich schemat leczenia.

U pacjentów z astmą aspirynową, pomimo leczenia montelukastem, należy nadal unikać stosowania kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Montespir tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

Produkt Montespir zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Pacjenci chorzy na fenyloketonurię powinni wiedzieć, że każda tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg zawiera fenyloalaninę w ilości odpowiadającej 2,69 mg fenyloalaniny w pojedynczej dawce.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Montelukast można stosować z innymi lekami zazwyczaj podawanymi w zapobieganiu i długotrwałym leczeniu astmy. W badaniach interakcjami leków, montelukast w zalecanej dawce klinicznej nie wpływał istotnie na farmakokinetykę następujących leków: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol z noretyndronem w stosunku 35:1), terfenadyny, digoksyny i warfaryny.

U pacjentów przyjmujących jednocześnie fenobarbital pole pod krzywą zależności stężenia montelukastu w osoczu od czasu (AUC) zmniejszyło się o około 40%. Ze względu na to, że montelukast jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP 3A4, należy zachować ostrożność, szczególnie u dzieci, podczas jednoczesnego podawania montelukastu z induktorami CYP 3A4, takimi jak fenytoina, fenobarbital oraz ryfampicyna.

W badaniach *in vitro* wykazano, że montelukast jest silnym inhibitorem CYP 2C8. Jednak dane z badania klinicznego dotyczącego interakcji montelukastu i rozyglitazonu (substrat badawczy reprezentatywny dla leków metabolizowanych głównie przez CYP 2C8) wykazały, że montelukast nie hamuje izoenzymu CYP 2C8 *in vivo*. Dlatego nie przewiduje się, że montelukast będzie znacząco zmieniał metabolizm leków metabolizowanych przez ten enzym (np. paklitaksel, rozyglitazon i repaglinid).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na przebieg ciąży ani na rozwój zarodka i (lub) płodu.

Ograniczone dane z dostępnych baz danych dotyczących zastosowań produktu w okresie ciąży, nie wskazują na istnienie związku przyczynowego między przyjmowaniem montelukastu a występowaniem wad rozwojowych (np. wad kończyn), które rzadko opisywano na całym świecie po wprowadzeniu leku do obrotu.

Montelukast można stosować w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Badania na szczurach wykazały, że montelukast przenika do mleka (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy montelukast przenika do mleka kobiecego.

Montelukast można stosować u kobiet karmiących piersią jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy się spodziewać, że montelukast mógłby wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak bardzo rzadko zgłaszano występowanie senności lub zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania wymienionych poniżej objawów niepożądanych określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Montelukast był oceniany w następujących badaniach klinicznych:

- tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg u 851 dzieci w wieku od 2 do 5 lat,
- tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg u około 1750 dzieci w wieku od 6 do 14 lat,
- tabletki powlekane 10 mg u około 4000 dorosłych pacjentów w wieku 15 lat i starszych, z astmą oraz
- tabletki powlekane 10 mg u około 400 dorosłych pacjentów w wieku 15 lat i starszych, z astmą i występującym jednocześnie sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

W badaniach klinicznych, u pacjentów leczonych montelukastem często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) odnotowywano wymienione poniżej działania niepożądane, związane ze stosowaniem leku, występujące częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo:

Klasyfikacja układów i narządów	Pacjenci w wieku 15 lat i starsi (dwa badania 12-tygodniowe; n=795)	Dzieci w wieku od 6 do 14 lat (jedno badanie 8-tygodniowe; n=201 oraz dwa badania 56-tygodniowe; n=615)	Dzieci w wieku od 2 do 5 lat (jedno badanie 12-tygodniowe; n=461 oraz jedno badanie 48-tygodniowe; n=278)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	ból głowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha		ból brzucha
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			wzmoczone pragnienie

W badaniach klinicznych dotyczących długotrwałego stosowania u ograniczonej liczby pacjentów, przez okres do 2 lat u dorosłych i do 12 miesięcy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat, profil bezpieczeństwa nie uległ zmianie.

Łącznie, 502 dzieci w wieku od 2 do 5 lat leczono montelukastem przez co najmniej 3 miesiące, 338 przez 6 miesięcy lub dłużej oraz 534 pacjentów przez 12 miesięcy lub dłużej. Podczas długotrwałego leczenia, profil bezpieczeństwa u tych pacjentów nie zmienił się.

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: zwiększona skłonność do krwawień.

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, nacieki eozynofilów w wątrobie.

Zaburzenia psychiczne: zaburzenia snu, w tym koszmary senne, omamy, bezsenność, drażliwość, niepokój, pobudzenie (w tym agresywne zachowanie), drżenie, depresja, myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze) w bardzo rzadkich przypadkach.

Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, senność, parestezje lub hiposteze, napady drgawkowe.

Zaburzenia serca: kołatanie serca.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: krwawienia z nosa

Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, nudności, wymioty.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT), cholestatyczne zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: obrzęk naczyńioruchowy, siniaczenie, pokrzywka, świąd, wysypka, rumień guzowaty.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle stawów, bóle mięśni, w tym kurcze mięśni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: astenia lub zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk. U pacjentów z astmą podczas leczenia montelukastem bardzo rzadko zgłaszano występowanie zespołu Churga-Strauss (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Brak dokładnych informacji dotyczących leczenia przedawkowania montelukastu. W długotrwałych badaniach dotyczących astmy, w których montelukast podawano dorosłym pacjentom w dawkach do 200 mg na dobę przez 22 tygodnie, a w badaniach krótkotrwałych montelukast podawano w dawkach do 900 mg na dobę przez około tydzień, nie stwierdzono klinicznie istotnych działań niepożądanych.

Po wprowadzeniu leku do obrotu oraz podczas badań klinicznych zgłaszano przypadki ostrego przedawkowania montelukastu. Dotyczyły one dorosłych i dzieci, którzy przyjęli dawkę 1000 mg (około 61 mg/kg mc. u dziecka w wieku 42 miesięcy). Obserwacje kliniczne i laboratoryjne były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania u pacjentów dorosłych i dzieci. W większości przypadków przedawkowania nie wystąpiły działania niepożądane. Najczęściej występujące działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa montelukastu i należały do nich: ból brzucha, senność, wzmożone pragnienie, ból głowy, wymioty oraz nadpobudliwość psychoruchowa.

Nie wiadomo, czy montelukast jest usuwany z organizmu podczas dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych do stosowania ogólnego, antagoniści receptora leukotrienowego.

Kod ATC: R03D C03

Mechanizm działania

Astma

Leukotrieny cysteinyłowe (LTC₄, LTD₄, LTE₄) są eikozanoidami o silnym działaniu zapalnym, uwalnianymi z różnych komórek, w tym z komórek tłuszczowych i granulocytów kwasochłonnych. Te ważne mediatory uczestniczące w rozwoju astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinyłowych (CysLT) występującymi w drogach oddechowych u ludzi i powodują reakcje ze strony dróg oddechowych, w tym skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zmianę przepuszczalności naczyń krwionośnych oraz napływ granulocytów kwasochłonnych.

Montelukast jest związkiem aktywnym po podaniu doustnym, który z dużym powinowactwem i selektywnością wiąże się z receptorem CysLT₁.

Badania kliniczne

Astma

W badaniach klinicznych montelukast w małych dawkach, takich jak 5 mg, hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD₄. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin po podaniu doustnym. Działanie rozszerzające oskrzela spowodowane podaniem β -agonisty nasilało się pod wpływem montelukastu. Leczenie montelukastem hamowało zarówno wczesną, jak i późną fazę skurczu oskrzeli wywołanego prowokacją antygenową. W porównaniu z placebo, montelukast zmniejszał liczbę granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych i u dzieci. W osobnym badaniu leczenie montelukastem znacząco zmniejszało liczbę granulocytów kwasochłonnych w drogach oddechowych (mierzoną w płwocinie) oraz we krwi obwodowej, powodując kliniczną poprawę kontroli astmy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Montelukast jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. U osób dorosłych po podaniu na czczo tabletki powlekanej 10 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) występuje po 3 godzinach (T_{max}). Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na biodostępność ani na C_{max} po doustnym podaniu produktu. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wykazano w badaniach klinicznych, w których tabletkę powlekaną 10 mg podawano niezależnie od czasu przyjmowania posiłku.

U dorosłych po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg C_{max} występuje w ciągu 2 godzin. Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 73% i zmniejsza się do 63% po spożyciu standardowego posiłku.

Po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg dzieciom w wieku od 2 do 5 lat C_{max} występuje po 2 godzinach. Średnia wartość C_{max} jest o 66% większa, natomiast średnia wartość C_{min} jest mniejsza niż u pacjentów dorosłych otrzymujących tabletkę 10 mg.

Dystrybucja

Montelukast wiąże się z białkami osocza w ponad 99%. Objętość dystrybucji montelukastu w stanie stacjonarnym wynosi średnio 8-11 litrów. Badania na szczurach ze znakowanym radioaktywnie montelukastem wskazują na minimalne przenikanie przez barierę krew-mózg. Ponadto stężenia znakowanego radioaktywnie związku po 24 godzinach od podania dawki były minimalne we wszystkich innych tkankach.

Metabolizm

Montelukast ulega intensywnym przemianom metabolicznym. W badaniach z zastosowaniem dawek terapeutycznych u dorosłych i dzieci stężenia metabolitów montelukastu w osoczu w stanie stacjonarnym były nieoznaczalne.

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazano, że izoenzymy 3A4, 2A6 i 2C9 układu cytochromu P450 biorą udział w metabolizmie montelukastu. Na podstawie dalszych wyników badań *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby ustalono, że terapeutyczne stężenia montelukastu w osoczu nie hamują izoenzymów 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ani 2D6 cytochromu P450. Udział metabolitów w działaniu terapeutycznym montelukastu jest minimalny.

Eliminacja

Klirens osoczowy montelukastu u zdrowych osób dorosłych wynosi średnio 45 ml/min. Po podaniu doustnym dawki znakowanego radioaktywnie montelukastu 86% radioaktywności wykryto w kale z 5-dobowej zbiórki, a <0,2% w moczu. Wyniki te w połączeniu z szacunkowymi wartościami biodostępności montelukastu po podaniu doustnym wskazują, że montelukast i jego metabolity są wydalane niemal wyłącznie z żółcią.

Charakterystyka leku u pacjentów

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Montelukast i jego metabolity są wydalane z żółcią, dlatego nie należy się spodziewać konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Brak danych dotyczących farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (>9 punktów w skali Childa-Pugha).

Podczas stosowania dużych dawek montelukastu (20 i 60 razy większych od dawki zalecanej u osób dorosłych) obserwowano zmniejszenie stężenia teofiliny w osoczu krwi. Nie stwierdzono takiego działania podczas stosowania leku w zalecanej dawce 10 mg raz na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących działania toksycznego leku, przeprowadzonych na zwierzętach, stwierdzono nieznaczne, przemijające zmiany parametrów biochemicznych, takich jak aktywność aminotransferazy alaninowej, stężenia glukozy, fosforu i triglicerydów w surowicy. Objawami toksycznego działania leku u zwierząt były: zwiększenie wydzielania śliny, zaburzenia żołądka i jelit, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Objawy takie występowały po podaniu dawek, po których narażenie ogólnoustrojowe było ponad 17 razy większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U małych zwierząt niepożądane występowały po podaniu leku w dawkach od 150 mg/kg mc./dobę (narażenie ogólnoustrojowe ponad 232 razy większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej).

W badaniach na zwierzętach montelukast nie wpływał na płodność ani na zdolność do reprodukcji przy narażeniu ogólnoustrojowym ponad 24 razy większym niż w przypadku dawek klinicznych.

W badaniu płodności samic szczura, którym podawano montelukast w dawce 200 mg/kg mc. na dobę (narażenie ogólnoustrojowe ponad 69 razy większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej) stwierdzono niewielkie zmniejszenie masy ciała potomstwa. W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego kostnienia w porównaniu z równoległą grupą kontrolną przy narażeniu ogólnoustrojowym ponad 24 razy większym niż po zastosowaniu dawki klinicznej. Nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości u szczurów. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i do mleka u zwierząt.

Po jednorazowym doustnym podaniu montelukastu sodowego myszom i szczurom w maksymalnej badanej dawce do 5000 mg/kg mc. (odpowiednio 15 000 mg/m² pc. u myszy i 30 000 mg/m² pc. u szczurów) nie stwierdzono przypadków zgonu. Ta dawka odpowiada w przeliczeniu dawce 25 000 razy większej od zalecanej dawki dobowej u osób dorosłych (przyjmując, że masa ciała dorosłego pacjenta wynosi 50 kg).

Stwierdzono, że montelukast w dawkach do 500 mg/kg mc. na dobę u myszy (narażenie ogólnoustrojowe w przybliżeniu ponad 200 razy większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej) nie wykazuje działania fototoksycznego podczas naświetlania UVA, UVB lub światłem widzialnym.

Montelukast nie wykazywał działania mutagennego w testach *in vitro* i *in vivo* oraz nie działał rakotwórczo u gryzoni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol (E 421)
Krospowidon (typ B)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Hydroksypropyloceluloza
Disodu edetynian
Aromat wiśniowy
Aspartam (E 951)
Talk
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium:

14, 20, 28, 30, 50 tabletek

Pojemnik HDPE:

28, 60 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul Wałbrzyska 13
60-198 Poznań
tel. +48 61 66 51 500

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

15515

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 kwietnia 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:.....

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

.....